

Dawkowanie leków w zaburzeniach lękowych – na co wskazują dowody

Matthew P. White, MD, MS

- Mimo powszechnego stosowania benzodiazepin w terapii zaburzeń lękowych ich dawkowanie pozostaje w dalszym ciągu słabo zbadane.
- Dane dotyczące stosowania w terapii zaburzeń lękowych kilku spośród selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), jak np. fluoksetyna, citalopram i escitalopram, pozostają ograniczone.
- Stosowanie dużych dawek SSRI i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może okazać się mniej korzystne.
- Leki z grupy SNRI, w szczególności wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu, mogą być skuteczne w mniejszych dawkach.
- Ograniczone dane przemawiają za stosowaniem buspironu, gabapentyny i pregabaliny w zaburzeniach lękowych; najlepiej opisanym preparatem z tej grupy jest pregabalina.

Streszczenie

Zaburzenie lękowe uogólnione, zespół lęku społecznego i zaburzenia lękowe z napadami lęku występują często, prowadząc niekiedy do znacznego upośledzenia funkcjonowania. Do leków powszechnie stosowanych w terapii tych zaburzeń należą benzodiazepiny, leki przeciwdepresyjne, buspiron oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe. Dość często używa się konkretnego leku, myśląc o nim jako o przedstawicielu grupy, nieprzysięgając szczególnej uwagi do danych odnoszących się do jego zastosowania w poszczególnych wskazaniach. W artykule przeprowadzono analizę piśmiennictwa dotyczącego leków najczęściej stosowanych we wspomnianych zaburzeniach lękowych, kładąc nacisk na zagadnienia optymalnego dawkowania. Dostępne są dane pozwalające na zaproponowanie minimalnej i średniej dawki skutecznej dla większości omawianych leków. Więcej problemów stwarza jednak próba odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie większych dawek wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa reakcji na leczenie. Przekonujące dane dotyczą jedynie kilku leków.

Wprowadzenie

Wystąpienia zaburzeń lękowych w trakcie całego życia można się spodziewać u 29% populacji.¹ W ciągu ostatniego roku zaburzenia lękowe wystąpiły u 18%, a 33% osób z tej grupy oceniało swoje objawy jako poważne.² Dlatego leczenie zaburzeń lękowych jest jednym z najczęstszych zajęć praktykującego psychiatry. Ważnym elementem planu terapeutycznego jest farmakoterapia. W leczeniu zaburzeń lękowych stosuje się najczęściej benzodiazepiny, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), buspiron oraz leki przeciwpadaczkowe – gabapentynę i pregabalinę. W związku z tym, o ile to tylko możliwe, należy dążyć do pełnego poznania zarówno wskazań, jak i zakresu dawek, co do których udowodniono korzyści wynikające z ich stosowania. Stosowanie leków poza wskazaniami lub indywidualnie dobranych dawek jest w psychiatrii powszechną praktyką przynoszącą często znaczne korzy-

ści. W miarę wdrażania standardów medycyny opartej na dowodach szczegółowa znajomość danych odnoszących się do wskazań i zakresu dawek może być dla klinicystów niezwykle pomocna, szczególnie pod względem pewności przy podejmowaniu decyzji.

W artykule skoncentrowano się na trzech najczęściej występujących zaburzeniach lękowych: fobii społecznej (social anxiety disorder, SAD), zaburzeniu lękowym uogólnionym (generalized anxiety disorder, GAD) i zaburzeniach lękowych z napadami lęku. W szczególności odnosi się to do przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dawkowania leków, co do których dowiedziono skuteczności w trzech wymienionych zaburzeniach: benzodiazepin, SSRI, SNRI, buspironu oraz leków przeciwpadaczkowych. Warunkiem włączenia badań do tego przeglądu było wyłączenie próby i kontroli placebo z wcześniej ustalonymi punktami końcowymi. Użyte terminy: „skuteczność”, „korzyść” i „użyteczny”, oznaczają, że w badaniach z użyciem placebo stwierdzono istotną statystycznie przewagę leku ($p < 0,05$).

Dr White, clinical instructor of Psychiatry and Behavioral Science-Behavioral Medicine, postdoctoral medical fellow of Psychiatry and Behavioral Science, Stanford University, California.

Dr White nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Matthew P. White, MD, MS, Clinical Instructor, Psychiatry and Behavioral Science-Behavioral Medicine, Stanford University, Psychiatry Clinic, 401 Quarry Rd, MC 5723, Stanford, CA 94305, Stany Zjednoczone; e-mail: mpwhite@stanford.edu.

Benzodiazepiny

Zespół lęku społecznego

W zaburzeniach o charakterze fobii społecznych jedynie klonazepam, bromazepam i alprazolam oceniano w badaniach kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą. Klonazepam okazał się wysoce skuteczny (78 vs 20% placebo) przy średniej dawce 2,4 mg/24 h, przy dawkowaniu dwa razy na dobę.^{3,4} W badaniu⁵ z udziałem niewielkiej liczby osób (15 na grupę) alprazolam okazał się skuteczny przy średniej dawce 4,2 mg/24 h, stosowany w czterech dawkach podzielonych. Odsetek reakcji w badaniu z alprazolamem wynosił 50% odsetka, jaki uzyskano w badaniu z klonazepamem (38%), przy identycznym odsetku odpowiedzi na placebo (20%) w obu badaniach.

Zaburzenie lękowe uogólnione

W trzech badaniach retrospektywnych⁶⁻⁸ wykazano korzyści płynące ze stosowania alprazolamu, wszystkie w zakresie podobnych średnich dawek dobowych: 1,5, 1,9 i 2,0 mg (w czterech dawkach podzielonych).

W licznych badaniach wykazano korzyści związane ze stosowaniem lorazepamu w zaburzeniu lękowym uogólnionym przy średnich dawkach dobowych 3,9 3,6¹⁰ (w obu badaniach w trzech dawkach) oraz 4 mg (w dwóch dawkach na dobę).¹¹ Co nie było zaskoczeniem, badania¹¹⁻¹³ wykazały ponadto, że korzystne było stosowanie dawki 6 mg/24 h (w trzech dawkach). Najmniejsza dawka dobową, co do której dowiedziano korzyści z jej stosowania, to 2 mg (w trzech dawkach).¹⁰

Fontaine i wsp.¹⁴ donoszą o korzyściach ze stosowania diazepam w całkowitej dawce dobowej 15 mg w trzech dawkach podzielonych. Podobnie uważają Ansseau i wsp.,¹⁵ Power i wsp.¹⁶ oraz Boyer i wsp.¹⁷ W kilku spośród wymienionych badań diazepam był wykorzystany jako aktywna substancja porównawcza, a ustalenie dawkowania nie było podstawowym celem badania. W innych badaniach wykazano korzyści związane ze stosowaniem średnich dawek dobowych na poziomie 20,¹⁸ 21¹⁹ i 26 mg.²⁰

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Zdecydowane korzyści przynosi stosowanie alprazolamu w dawce 5-6 mg/24 h (w czterech dawkach podzielonych).²¹⁻²³ Przy mniejszej dawce, 3,6 mg/24 h, Munjack i wsp.²⁴ donoszą o znaczących korzyściach w stosunku do drugorzędowych punktów końcowych badania, ale nie dla pierwszorzędowych punktów końcowych definiowanych jako „ustąpienie ataków paniki”. W dwóch badaniach porównujących całkowite dawki dobowe 2 i 6 mg dawka 2 mg/24 h przewyższała placebo w odniesieniu do niektórych

punktów końcowych, jednak 6 mg było dawką szybciej działającą, a w jednym z badań²⁵ skuteczniejszą od dawki 2 mg.²⁶ W wielu badaniach^{27,28} wykazano korzyści ze stosowania preparatów o przedłużonym działaniu przy średnich dawkach 4,4-4,7 mg raz na dobę.

W badaniu dotyczącym klonazepamu stosowanego w zmiennych dawkach u 62% badanych, u których występowały napady paniki, obserwowano poprawę przy średniej dawce 2,3 mg w porównaniu z 37% pacjentów przyjmujących placebo.²⁹⁻³⁰ W badaniu poświęconym dawkowaniu Rosenbaum i wsp.³¹ porównywali placebo z ustaloną na poziomie 0,5, 1, 2, 3 i 4 mg dawką dobową (w schemacie dwa razy na dobę). Dla dawek większych niż 1 mg autorzy wykazali znaczące korzyści w odniesieniu do wielu punktów końcowych badania, sugerując przyjęcie 1 mg za minimalną dawkę skuteczną. Dla większości punktów końcowych dawki 1,0 i 2,0 mg były tak samo skuteczne jak większe dawki, przy czym te ostatnie powodowały zazwyczaj zwiększenie odsetka działań niepożądanych.

Średnia całkowita dawka diazepam 30 mg/24 h (w dwóch dawkach podzielonych) okazała się skuteczniejsza od placebo.³² Warte uwagi jest to, że jest ona większa od powszechnie przyjętej dawki 15 mg/24 h stosowanej w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego.

SSRI/SNRI

Zespół lęku społecznego

Wyniki badań stosowania fluoksetyny w leczeniu SAD są niejednoznaczne, w dwóch badaniach donoszono o braku skuteczności przy zastosowaniu dużych (50 i 60 mg na dobę) dawek.³³ W jedynym opublikowanym badaniu donoszącym o pozytywnych wynikach³⁴ użyto średniej dawki 45 mg.

Skuteczność paroksetyny wykazano w zakresie małych i średnich dawek (20-40 mg). W badaniu z elastycznym schematem dawkowania Stein i wsp.³⁵ rozpoczynając od dawki 20 mg, wykazali istotnie większą skuteczność przy średniej dawce 36 mg. W dalszym, dwunastotygodniowym badaniu schematu dawkowania (20, 40, 60 mg) Lydiard i Bobes³⁶ wykazali skuteczność statystyczną, ocenianą w skali CGI, jedynie dla dawki 40 mg, natomiast użycie skali Liebowitz Social Anxiety Scale wskazuje na skuteczność jedynie w przypadku dawki 20 mg, co może sugerować przedział dawkowania w zakresie 20-40 mg. Nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania dawki 60 mg u pacjentów z SAD. Kolejne badania,³⁷ w których użyto paroksetyny jako leku po-

równawczego dla wenlafaksyny i wykazano korzyści ze stosowania średniej dawki na poziomie 44 mg, wydają się potwierdzać przyjęty zakres stosowanych dawek. Preparat paroksetyny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) okazał się skuteczny przy średniej dawce 32 mg.³⁸

Dowiedziano skuteczności sertraliny stosowanej zarówno w dawkach minimalnych, średnio 99 mg, jak i w górnym zakresie dawek 155-180 mg (przy dawce maksymalnej 200 mg).^{40,41}

W dużym badaniu z zastosowaniem elastycznego schematu dawkowania (10-20 mg/24 h) Kasper i wsp.,⁴² mimo znacznego odsetka reakcji na placebo (39%), wykazali skuteczność escitalopramu stosowanego w średniej dawce 18 mg. Lader i wsp.⁴³ w badaniu schematu dawkowania porównywali escitalopram w dawce 5, 10 i 20 mg z paroksetyną w dawce 20 mg i placebo. Wszystkie stosowane dawki okazały się skuteczne, jednak co ciekawe, skuteczność dawki 10 mg wykazano w okresie 12, ale nie 24 tygodni. Nie stwierdzono różnic między grupami, u których stosowano escitalopram, lecz escitalopram podawany w dawce 20 mg okazał się znacząco lepszy w porównaniu z paroksetyną podawaną w dawce 20 mg. Podsumowując: na podstawie przytoczonych obserwacji można stwierdzić, że dawka 5 mg może być minimalną dawką skuteczną, a zwiększenie jej do 20 mg może przynosić jeszcze większe korzyści.

Dwa badania^{44,45} dotyczące fluoksaminy wykazały jej skuteczność przy średnich dawkach 150 i 202 mg na dobę (w zakresie 50-300).

Dane dotyczące stosowania wenlafaksyny w SAD dotyczą jedynie formy o przedłużonym uwalnianiu (ER). Wyniki czterech badań^{37,46-48} z zastosowaniem zmiennego schematu dawkowania wskazują na poprawę osiąganą przy dość wąskim przedziale średnich dawek 152-202 mg na dobę. W badaniu schematu dawkowania Stein i wsp.⁴⁹ podczas sześciomiesięcznej obserwacji porównywali wenlafaksynę ER w dawce 75 mg vs 150-225 (przy średniej dawce 214 mg), wykazując brak różnic między grupami uznając w rezultacie dawkę 75 mg za akceptowalną dawkę minimalną.

Zasadność stosowania mirtazapiny w dawce 30 mg wykazano w niewielkim badaniu,⁵⁰ w którym uczestniczyły jedynie kobiety.

Zaburzenie lękowe uogólnione

Nie przeprowadzono badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą dotyczących stosowania fluoksetyny, fluoksaminy, citalopramu lub mirtazapiny.

Wykazano korzyści wynikające ze stosowania paroksetyny w zakresie dawek 20-50 mg,⁵¹ przy braku różnic między dawkami 20

a 40 mg⁵² w badaniu z zastosowaniem stałej dawki.^{51,52} W innym badaniu⁵³ nie wykazano jednak skuteczności dawki 20 mg. Zgodnie z jedną z możliwych interpretacji dawka 20 mg miałaby być minimalną dawką skuteczną w GAD, podobnie jak w przypadku SAD, a efekt leczenia miałby wzrastać wraz z jej zwiększaniem.

Korzyści ze stosowania sertraliny wykazano w dwóch badaniach^{54,55} w zakresie dawek 50-150 mg (średnio 95 mg), jak również w kolejnym⁵⁶ badaniu z zastosowaniem dawek do 200 mg. Proponuje się uznanie dawek średnich, około 100 mg, za wystarczające.

Wyniki trzech badań dotyczących escitalopramu^{57,58} w GAD przemawiają za stosowaniem dawek 10-20 mg. W sumarycznej metaanalizie wyników tych badań Goodman i wsp.⁵⁸ wykazali skuteczność dawki 10 mg, która wydaje się minimalną dawką skuteczną. Autorzy nie stwierdzili przy tym wyraźnego rozgraniczenia dawki 10 mg od większych dawek ani w tym, ani w innych badaniach. Porównując dawki 5, 10 i 20 mg, Baldwin i wsp.⁵³ wykazali skuteczność dawek 10 i 20 mg, ale nie 5 mg; jedynie dawka 10 mg okazała się znacząco lepsza od paroksetyny stosowanej w dawce 20 mg na dobę (w tym wypadku nie wykazano istotności statystycznej). Odnotowania wymagają także niektóre spośród badań, których wyniki nie były jednoznaczne. Bose i wsp.,⁵⁹ stosując dawki 10-20 mg (przy średniej dawce ostatecznej 18 mg), nie wykazali korzyści w postaci redukcji objawów mierzonych skalą oceny lęku Hamiltona. Wykazali natomiast korzyści mierzone w skali CGI oraz w stosunku do innych drugorzędowych punktów odniesienia. W grupie osób w podeszłym wieku, u których stosowano escitalopram w dawce 10-20 mg, nie wykazano istotności statystycznej w analizie, w której uwzględniano wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia. Potwierdzono jednak istotność statystyczną w odniesieniu do skumulowanych danych dotyczących odsetka reakcji.⁶⁰

Podobnie jak w badaniach dotyczących SAD w trzech badaniach,^{59,61,62} w których wykorzystano elastyczny schemat dawkowania, autorzy donoszą o korzyściach wynikających ze stosowania wenlafaksyny w postaci ER przy średnich dawkach 151-171 mg. Dwa badania^{63,64} potwierdzają zasadność stosowania dawek mniejszych niż 75-150 mg, a jedno⁶⁴ średniej dawki 110 mg. Wenlafaksyna stosowana w mniejszych dawkach działa głównie jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, trudno więc się dziwić, że w kilku badaniach⁶⁵⁻⁶⁷ wykazano także skuteczność dawek tak małych jak 75 lub nawet 37,5 mg. Lader i Scotto⁶⁵ wykazali porównywalną skuteczność wenlafaksyny ER w dawkach 75 i 150 mg. Allgulander i wsp.⁶⁶ porównywali dawki 37,5, 75 i 150 mg

w 8 i 24 tygodniu terapii; różnice w odniesieniu do placebo wykazano w 8 tygodniu dla 75 i 150 mg, zaś w 24 tygodniu dla wszystkich schematów dawkowania. Choć dawka 37,5 mg może być uznana za minimalną skuteczną, korzystne może być jej zwiększanie do 150 czy nawet 225 mg. W tym badaniu⁶⁶ dawka 150 mg okazała się znacząco skuteczniejsza niż 37,5 mg, co wykazano w kilku podskalach. Rickles i wsp.⁶⁷ porównali dawki 75, 150 i 225 mg, dowodząc występowania istotnej różnicy jedynie dla dawki 225 mg w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana punktacji skali HAM-A) oraz dla dawek 150 i 75 mg w stosunku do punktacji w podskalach. Podsumowując: pomimo wykazania korzyści ze stosowania dawki 37,5 mg po 24 tygodniach bardziej przekonujące dane wskazują na stosowanie dawki 75 mg, z możliwym korzystniejszym działaniem przy zwiększaniu dawki do 225 mg.

W badaniu duloksetyny⁶⁸ podawanej w stałych dawkach korzystne okazało się stosowanie zarówno 60, jak i 120 mg, z nieznacznie większym odsetkiem przerwania leczenia przy większej dawce. Wszystkie trzy badania, które przytaczają Endicott i wsp.⁶⁹ (jedno porównujące stałe dawki 60 vs 120 mg), wskazują na możliwość uzyskania poprawy klinicznej. W części badania z elastycznym schematem dawkowania stosowano średnie dawki na poziomie 100 i 102 mg. Nicolini i wsp.⁶² porównali duloksetynę podawaną w dawkach 20 i 60-120 mg (przy średniej dawce 90 mg), wykazali znaczącą poprawę we wszystkich grupach, jednak tylko większe dawki okazały się korzystne w stosunku do objawów somatycznych mierzonych w podskalach. Zaskakująca dla autorów⁶² była skuteczność stosowanej dawki 20 mg z uwagi na niezbyt zachęcające rezultaty stosowania duloksetyny w tej dawce u pacjentów z objawami dużej depresji.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Dwa badania^{71,72} wskazują na korzyści wynikające ze stosowania fluoksetyny w zaburzeniach lękowych z napadami lęku w dawkach zarówno 10, jak i 20 mg. W jednym badaniu⁷² uzyskano odwrotne wyniki wskazujące na lepsze skutki stosowania dawki 10 mg w porównaniu z dawką 20 mg. W badaniu z wcześniej ustaloną dawką leku, w którym porównano 10, 20 mg i placebo, jego autorzy⁷² wykazali istotną różnicę w zakresie całkowitej liczby napadów paniki dla dawki 10, ale nie dla 20 mg. Wiele innych wskaźników, w tym skala CGI i ocena poziomu funkcjonowania, przemawiało jednak na korzyść dawki 20 mg w porównaniu z 10 mg i placebo. Przytoczone dane sugerują, że małe dawki – 10 lub 20 mg – mogą być użyteczne w leczeniu zespołu lękowego z napadami lęku.

Pierwsze badania^{73,74} skuteczności paroksetyny nie przyniosły odpowiedzi na pytanie o średnią dawkę skuteczną, jednak prawie wszyscy badani przyjmowali ponad 20 mg na dobę, a większość ponad 40 mg. W późniejszym, trwającym dziesięć tygodni badaniu⁷⁵ poświęconym dawkowaniu znaczące efekty wykazano dla dawki 40 mg, ale nie dla 10 lub 20 mg. Wykazano także skuteczność preparatu paroksetyny CR w trzech (dane zbiorcze) badaniach⁷⁶ o elastycznym schemacie dawkowania przy średniej dawce 50 mg na dobę.

Trzy badania⁷⁷⁻⁷⁹ wykazały skuteczność sertraliny przy dość wąskim zakresie średnich dawek 118-126 mg. Wykazano także korzyści wynikające ze stosowania dawek tak małych jak 50 mg. W badaniu schematu dawkowania Sheikh i wsp.⁸⁰ wykazali skuteczność dawek 50, 100 i 200 mg, nie stwierdzając różnic w grupach leczonych poszczególnymi dawkami. W badaniu obserwacyjnym⁷⁹ w grupie przyjmującej placebo obserwowano istotnie większy odsetek nawrotów w porównaniu z grupą otrzymującą jako terapię podtrzymującą sertralinę w średniej dawce 112 mg.

W badaniu dotyczącym citalopramu przyjmowanego w stałej dawce Wade i wsp.⁸¹ wykazali korzyści wynikające ze stosowania go w zakresie dawek 20-30 i 40-60, lecz nie 10-15 mg. Autorzy zaobserwowali istotną statystycznie tendencję do lepszej reakcji u chorych przyjmujących dawki 20-30 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dawki większe. W badaniu z rocznym okresem obserwacji Lepola i wsp.⁸² donoszą o podobnych wynikach – największe korzyści wykazano w grupie przyjmującej dawki 20-30 mg, nie wykazano dodatkowych korzyści przy stosowaniu większych dawek. Stahl i wsp.⁸³ przy stosowaniu dawki średniej 21 mg nie wykazali istotnych korzyści w stosunku do pierwszorzędowych punktów końcowych badania, którymi były napady paniki. Wykazali jednak korzyści odnoszące się do wtórnych punktów końcowych, w tym CGI. Podsumowując: rezultaty tych badań wskazują na dawkę 20 mg jako dawkę minimalną, a z przekroczeniem dawki 30 mg mogą wiązać się dodatkowe niewielkie korzyści.

Stahl i wsp.⁸³ wykazali skuteczność escitalopramu przy średniej dawce 11 mg stosowanego przez okres 10 tygodni.

Trzy badania dotyczące fluwoksaminy⁸⁴⁻⁸⁶ wykazały, że może to być preparat pomocny w terapii przy stosowaniu dawki ustalonej na poziomie 150 mg. W oddzielnych badaniach Hoehn-Saric i wsp.⁸⁷, Asnis i wsp.⁸⁸ i Black i wsp.⁸⁹ retrospektywnie wykazali istotną poprawę w grupach chorych leczonych średnimi dawkami 207, 210 i 230 mg. Przytoczone badania wskazują na dobrze dowiedzioną skuteczność dawek w zakresie 150-230 mg, należy

jednak odnotować badanie opublikowane przez Nair i wsp.⁹⁰ dowodzące nieskuteczności leku stosowanego w średniej dawce 171 mg.

Pierwsze badanie⁹¹ dotyczące wenlafaksyny ER przyniosło mieszane rezultaty; nie stwierdzono istotności w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania w postaci: „ustąpienia pełnych napadów paniki” przy średniej dawce na poziomie 163 mg, wykazano jednak poprawę w zakresie wielu drugorzędowych punktów końcowych, w tym zmniejszenie nasilenia reakcji unikania w trakcie napadów lęku panicznego i fobii. W oddzielnych badaniach porównujących dawki ustalone na poziomie 75 *vs* 150 mg i 75 *vs* 225 mg Pollack i wsp.^{92,93} wykazali istotne zmniejszenie odsetka napadów lęku panicznego i poprawę mierzoną w skali CGI przy zastosowaniu wszystkich dawek, nie stwierdzając różnic między grupami. Podobnie jak w przypadku zaburzeń o charakterze fobii społecznej, jeśli chodzi o lęk paniczny, to sugerowaną minimalną dawką skuteczną może być dawka 75 mg.⁹³

Buspiron

Zespół lęku społecznego

Pojedyncze badanie kontrolowane placebo z wykorzystaniem ślepej próby⁹² nie wyka-

zało skuteczności buspironu w terapii fobii społecznej.

Zaburzenie lękowe uogólnione

W badaniach^{7,9,19} wykazano korzyści wynikające ze stosowania dawek średnich na poziomie 15, 19 i 25 mg (w trzech dawkach na dobę), podczas gdy wyniki innego badania⁶⁵ wskazują, że dawka 20 mg (5 mg dwa razy w ciągu dnia i 10 mg na noc) była skuteczna, jeśli jako punkt końcowy przyjmowano punktację w skali CGI, lecz nie wówczas, gdy brano pod uwagę liczbę punktów w skali HAM-A (w badaniu trwającym jedynie 5 tygodni). Davidson i wsp.⁹⁵ wykazali istotną poprawę w skali CGI przy dawce 30 mg, podobnie jak Sramek i wsp.⁹⁶, którzy ponadto nie wykazali różnicy między zastosowanymi schematami dawkowania dwa i trzy razy na dobę. Podsumowując: buspiron w zakresie dawek 15-30 mg wydaje się pomocny w terapii, jeśli jako wskaźnik przyjmie się liczbę punktów w skali CGI, w równoważnych schematach dawkowania dwa i trzy razy na dobę, w przypadku większych dawek.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Wyniki kilku niewielkich badań kontrolowanych placebo⁹⁷⁻¹⁰⁰ nie potwierdzają skuteczności buspironu w zaburzeniach lękowych z napadami lęku.

Leki przeciwpadaczkowe

Zespół lęku społecznego

W pojedynczym badaniu z kontrolą placebo i podwójnie ślepą próbą¹⁰¹ trwającym 14 tygodni, w którym udział wzięło 69 pacjentów, wykazano wyższość gabapentyny nad placebo (odsetek reakcji 38 *vs* 17%) w leczeniu fobii społecznej. Wszyscy pacjenci, którzy zareagowali na leczenie, przyjmowali przynajmniej 900 mg leku na dobę; 64% przyjmowało 3600 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

W pojedynczym badaniu¹⁰² porównano całkowite dawki pregabaliny ustalone na poziomie 600 mg *vs* 150 mg z placebo przy dawkowaniu 3 razy na dobę, wykazując istotną statystycznie poprawę mierzoną w skali CGI jedynie dla dawki 600 mg (43 *vs* 22% reagujących na leczenie).

Zaburzenie lękowe uogólnione

Niejednoznaczne dane wskazują, że minimalną dawką skuteczną pregabaliny może być 150 mg (w trzech dawkach podzielonych) lub, co lepiej udokumentowane, całkowita dawka dzienna 200 mg bądź więcej (w dwóch lub trzech dawkach podzielonych). W jednym badaniu,¹³ w którym porównywano pregabalinę 150 *vs* 600 mg/24 h, wykazano istotne korzyści wynikające

z przyjmowania jedynie większej dawki. W podobnym badaniu Pande i wsp.¹² porównywali pregabalinę w dawkach dobowych 150 i 600 mg oraz lorazepam 6 mg (wszystkie leki w trzech dawkach podzielonych), wykazując istotną poprawę mierzoną jako obniżenie punktacji w skali HAM-A dla wszystkich interwencji, jednakże w przypadku pregabaliny 150 mg nie stwierdzono istotności statystycznej w odniesieniu do niektórych drugorzędowych punktów końcowych badania. Ponadto lorazepam okazał się istotnie lepszy od pregabaliny stosowanej w dawce 150 mg. W trzecim badaniu poświęconym schematom dawkowania Pohl i wsp.¹⁰³ wykazali korzyści ze stosowania pregabaliny 100 mg (w dwóch dawkach), 200 mg (w dwóch dawkach) i 150 mg (w trzech dawkach na dobę), nie obserwując różnic między grupami. Możliwe, że największe korzyści może dać stosowanie dawek 300-400 mg; Rickels i wsp.,⁶ porównując pregabalinę w dawkach 300, 450 i 600 mg, wykazali korzyści ze stosowania wszystkich dawek – najsilniej były one zaznaczone przy dawce 300 mg. Montgomery i wsp.¹⁰⁴ w badaniu dotyczącym sposobu dawkowania wykazali istotne korzyści wynikające ze stosowania zarówno 400 mg, jak i 600 mg na dobę, istotność statystyczną w odniesieniu do wszystkich końcowych punktów

badania potwierdzono jedynie dla dawki 400 mg.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Nie wykazano korzyści ze stosowania karbamazepiny podawanej w średniej dawce 680 mg przez 66 dni.^{105,106} W analizie całościowej nie wykazano skuteczności gabapentyny stosowanej w dawkach 600-3600 mg/24 h, jednakże w analizie wielokrotnych porównań (post-hoc) karbamazepina okazała się skuteczna u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami lęku.¹⁰⁷

Hydroksyzyna

W dwóch badaniach¹⁰⁸ hydroksyzyna stosowana w dawce całkowitej 50 mg/24 h, w trzech dawkach podzielonych 12,5, 12,5 i 25 mg,⁶⁵ okazała się pomocna w terapii lęku uogólnionego.

Monitorowanie stężenia leków

W przeciwieństwie do terapii zaburzeń depresyjnych¹⁰⁹ monitorowanie stężenia leku w surowicy ma małe i niepotwierdzone dowodami znaczenie w leczeniu zaburzeń lękowych w odniesieniu do leków omawianych w tym artykule. Częściowo wynika to z szerokiego zakresu dawek leków stosowa-

nych w zaburzeniach lękowych. Możliwym wyjątkiem jest stosowanie alprazolamu w zaburzeniach lękowych z napadami lęku, gdzie jego stężenie w surowicy na poziomie minimum 20-40 ng/ml koreluje z osiągnięciem optymalnych korzyści pod względem całościowej poprawy klinicznej i redukcji objawów lękowych. Stężenie powyżej 40 ng/ml może być konieczne dla osiągnięcia optymalnego stłumienia ataków paniki.¹¹⁰

Podsumowanie

Jest rzeczą zaskakującą, jak wiele spośród leków z grup benzodiazepin, SSRI i SNRI nie było szczegółowo badanych we wskazaniach, w których są one powszechnie używane, jak fobia społeczna, zaburzenia lęku uogólnionego czy zaburzenia lękowe z napadami lęku (tabela 1 i 2). Zauważalny jest brak informacji na temat stosowania klonazepamu i citalopramu w GAD, przeprowadzono jedynie niewiele badań dotyczących tych środków. Zastanawiający jest brak zaaprobowanych przez FDA wskazówek zarówno w odniesieniu do trzech omawianych zaburzeń lękowych (w przypadku benzodiazepin), jak i wielu leków z grupy SSRI, w szczególności fluoksetyny, citalopramu i escitalopramu.

TABELA 1
Leki serotoninerdyczne: badane i zatwierdzone schematy dawkowania

Lek	Wskazanie	Zatwierdzone przez FDA	Dawka zatwierdzona przez FDA	Dawka proponowana (mg/24 h)	Minimalna proponowana dawka skuteczna
Fluoksetyna	SAD	Nie	N/A	(45)	(45)
	GAD	Nie	N/A	N/A	N/A
	PD	Tak	ITD: 20, Max: 60	10–20	10
Fluwoksamina	SAD	Tak	ITD: 100, Max: 300	(150–202)	(150)
	GAD	Nie	N/A	N/A	N/A
	PD	Nie	N/A	150–(230)	150
Paroksetyna	SAD	Tak	ITD: 20, Max: 60	20–60	20
	GAD	Tak	ITD: 20, Max: 20	20–50	20
	PD	Tak	ITD: 40, Max: 60	20–40	20
Paroksetyna CR	SAD	Tak	12.5–37.5	(32)	(32)
	GAD	N/A	N/A	N/A	N/A
	PD	Tak	12.5–75	(50)	(50)
Sertralina	SAD	Tak	ITD: 50, Max: 200	(99)–200	(99)
	GAD	Nie	N/A	50–150	50
	PD	Tak	ITD: 50, Max: 200	50–200	50
Citalopram	SAD	Nie	N/A	N/A	N/A
	GAD	Nie	N/A	N/A	N/A
	PD	Nie	N/A	20–60	20
Escitalopram	SAD	Nie	N/A	5–20	5
	GAD	Tak	ITD: 10, Max: 20	10–20	10
	PD	Nie	N/A	(11)	(11)
Wenlafaksyna ER	SAD	Tak	ITD: 75, Max: 75	75–225	75
	GAD	Tak	ITD: 75, Max: 225	37.5–225	37.5
	PD	Tak	ITD: 75, Max: 225	75–225	75
Duloksetyna	SAD	Nie	N/A	N/A	N/A
	GAD	Tak	ITD: 60, Max: 120	20–120	20
	PD	Nie	N/A	N/A	N/A

Nawiasy „()” wskazują na dawkę średnią na podstawie badań z elastycznym schematem dawkowania. Użyto ich w tabeli, gdy dla określonej dawki nie są dostępne osobne analizy statystyczne

SAD – fobia społeczna, GAD – zaburzenie lękowe uogólnione, PD – zaburzenia lękowe z napadami lęku, ITD – dawka początkowa zalecana przez FDA, CR – preparat o kontrolowanym uwalnianiu, ER – preparat o przedłużonym uwalnianiu

White M.P. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 10. 2009.

TABELA 2
Benzodiazepiny – badane i zatwierdzone schematy dawkowania

Lek	Wskazanie	Zatwierdzone przez FDA	Dawka zatwierdzona przez FDA	Dawka proponowana (mg/24 h)	Minimalna proponowana dawka skuteczna
Alprazolam	SAD	Lęk	Do 3 mg	(4,2)	(4,2)
	GAD	Lęk	Do 3 mg	(1,5–2,0)	(1,5)
	PD	Tak	Do 10 mg	2–6	2
Lorazepam	SAD	Lęk	ITD: 2–3, Maint: 2–6, Max: 10	–	–
	GAD	Lęk	ITD: 2–3, Maint: 2–6, Max: 10	2–6	2
	PD	Lęk	ITD: 2–3, Maint: 2–6, Max: 10	1–4	1
Diazepam	SAD	Lęk	2–40 mg	–	–
	GAD	Lęk	2–40 mg	15–(26)	15
	PD	Lęk	2–40 mg	30	30
Klonazepam	SAD	Nie	–	(2,4)	(2,4)
	GAD	Nie	–	–	–
	PD	Tak	ITD: 1, Max: 4	1–4	1

Nawiasy „()” wskazują na dawkę średnią na podstawie badań z elastycznym schematem dawkowania. Użyto ich w tabeli, gdy dla określonej dawki nie są dostępne osobne analizy statystyczne

SAD – fobia społeczna, GAD – zaburzenie lękowe uogólnione, PD – zaburzenia lękowe z napadami lęku, ITD – dawka początkowa zalecana przez FDA, CR – preparat o kontrolowanym uwalnianiu, ER – preparat o przedłużonym uwalnianiu, Maint – dawka podtrzymująca

White M.P. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 10. 2009.

Mimo braku wytycznych FDA istnieją dowody kliniczne co do sposobu dawkowania wielu omawianych tu leków. W kilku przypadkach, jak np. wenlafaksyna ER, escitalopram i fluoksetyna (w zaburzeniach lękowych z napadami lęku), dane sugerują stosowanie mniejszych dawek, niż można by się spodziewać. Tam, gdzie istnieją wytyczne zaakceptowane przez FDA, zaakceptowany zakres dawek dobrze pokrywa się z zebranymi danymi.

Piśmiennictwo

- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-627.
- Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(6):423-428.
- Davidson JR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl 12):20-26.
- Gelernter CS, Uhde TW, Cimbiolic P, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(10):938-945.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-1030.
- Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(3):428-432.
- Moller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opi Pramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(1):59-65.
- Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, Baghai T, Kuhn K, Ehrentraut S. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;136(4):357-366.
- Cutler NR, Sramek JJ, Keppel Hesselink JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(6):429-437.
- Ceulemans DL, Hoppenbrouwers ML, Gelders YG, Reyntjens AJ. The influence of ritanserin, a serotonin antagonist, in anxiety disorders: a double-blind placebo-controlled study versus lorazepam. *Pharmacopsychiatry*. 1985;18(5):303-305.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):533-540.
- Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240-249.
- Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3(2):80-87.
- Anseau M, Olie JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(4):439-443.
- Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract*. 1990;40(336):289-294.
- Boyer WF, Feighner JP. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8(3):173-176.
- Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(4):272-277.
- Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(5):304-320.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(11):884-895.
- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(5):413-422.
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry*. 1993;162:776-787.
- Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1991;365:18-27.
- Munjack DJ, Crockert B, Cabe D, et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(1):22-27.
- Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(2):96-103.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord*. 1989;17(3):261-270.
- Pecknold J, Luthe L, Munjack D, Alexander P. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(5):314-321.
- Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M. Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1210-1215.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(2):69-76.
- Susman J, Klee B. The role of high-potency benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(1):5-11.
- Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(5):390-400.
- Noyes Jr, Anderson DJ, Clancy J, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(3):287-292.
- Clark DM, Ehlers A, McManus F, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(6):1058-1067.
- Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(10):1005-1013.
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(8):708-713.
- Lydiard RB, Bobes J. Therapeutic advances: paroxetine for the treatment of social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2000;11(3):99-104.
- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(6):387-396.
- Lepola U, Bergholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):222-229.
- Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry*. 2001;179:23-30.
- Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):275-281.
- Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(7):785-792.
- Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry*. 2005;186:222-226.
- Lader M, Stender K, Burger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):241-248.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenber HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;115(1-2):128-134.
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):756-760.
- Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):488-496.
- Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):238-247.
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):190-198.
- Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;177(3):280-288.
- Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(6):580-583.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-357.
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-756.
- Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:264-272.

54. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-1649.
55. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):429-435.
56. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-881.
57. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):234-240.
58. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):161-167.
59. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):854-861.
60. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(3):295-303.
61. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167-174.
62. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2009;39(2):267-276.
63. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(6):331-336.
64. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(495):772-777.
65. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(4):402-406.
66. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:15-22.
67. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):968-974.
68. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-107.
69. Endicott J, Russell JM, Raskin J, et al. Duloxetine treatment for role functioning improvement in generalized anxiety disorder: three independent studies. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):518-524.
70. Rynn M, Russell J, Erickson J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2008;25(3):182-189.
71. Michelson D, Allgulander C, Dantendorfer K, et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2001;179:514-518.
72. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1570-1577.
73. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1995;167(3):374-379.
74. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(2):145-152.
75. Ballenger JC, Wheaton DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):36-42.
76. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):34-40.
77. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1189-1195.
78. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(11):1010-1016.
79. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(4):289-298.
80. Sheikh JI, Londborg P, Clary CM, Fayyad R. The efficacy of sertraline in panic disorder: combined results from two fixed-dose studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(6):335-342.
81. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry*. 1997;170:549-553.
82. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(10):528-534.
83. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(11):1322-1327.
84. Den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(1):85-94.
85. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract*. 1997;47(416):150-155.
86. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure *in vivo* alone. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):683-691.
87. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(5):321-326.
88. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res*. 2001;103(1):1-14.
89. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):44-50.
90. Nair NP, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West TE. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety*. 1996;2(4):192-198.
91. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2005;187:352-359.
92. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):1-14.
93. Pollack MH, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;194(2):233-242.
94. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(4):164-168.
95. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(8):528-535.
96. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Efficacy and safety of two dosing regimens of buspirone in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Ther*. 1997;19(3):498-506.
97. Pohl R, Balon R, Yeragani VK, Gershon S. Serotonergic anxiolytics in the treatment of panic disorder: a controlled study with buspirone. *Psychopathology*. 1989;22(suppl 1):60-67.
98. Robinson DS, Shrotriya RC, Alms DR, Messina M, Andary J. Treatment of panic disorder: nonbenzodiazepine anxiolytics, including buspirone. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(1):21-26.
99. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: a preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;29(4):815-817.
100. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(1):3-11.
101. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(4):341-348.
102. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):141-149.
103. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):151-158.
104. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):771-782.
105. Uhde TW, Stein MB, Post RM. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145(9):1104-1109.
106. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(3):263-272.
107. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):467-471.
108. Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):1020-1027.
109. Solvason HB, DeBattista C. Antidepressant dosing for the acute treatment of unipolar depression. *Primary Psychiatry*. 2009;16(10):30-36.
110. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1398-1405.